

指導單位 |



衛生福利部
Ministry of Health and Welfare

主辦單位 |



財團法人醫藥品查驗中心
Center For Drug Evaluation

創新生物藥開發 與先進技術製造

第 2 場

法規指導原則制訂 觀點分享 會議手冊

時間

2023.7.14

地點

集思北科大會議中心 感恩廳

Innovative
Biologics



「創新生物藥開發與先進技術製造法規指導原則

制訂觀點分享」會議邀請函

因應新興生物藥品疾病治療需求增加，近年以生技藥品、細胞治療產品及核酸藥物等為主之創新生物產品隨著藥物作用機制轉變與治療精準化需求而發展迅速。然而，我國藥物法規或指引尚有須隨著創新生物技術發展快速進行調整精進、與新增之處。因此，財團法人醫藥品查驗中心在衛生福利部支持下，參考國際法規單位作法，整合已有法規、據以調整法規適用性，並研擬特定法規、品質要求規範與品質檢驗技術，以經過驗證之基於科學和風險的方法確保藥物研發之安全性，使法規應用更具彈性。

在 111 年間，查驗中心陸續制訂了「用於治療嚴重衰弱或危及生命疾病之個人化反義寡核苷酸藥品於臨床試驗階段之化學製造管制指導原則」、「連續製程的品質考量之指導原則」及「預防傳染性疾病之 mRNA 疫苗的品質、安全與療效評估：法規考量」等三項法規指引。為使法規科學團隊與藥物研發人員可在平衡科學證據、臨床安全療效與經濟效益前提下，就法規規範制訂之法規考量及審查者思維進行溝通討論，查驗中心擬於 112 年辦理 2 場「創新生物藥開發與先進技術製造法規指導原則制訂觀點分享」，與產學研界進行互動討論，進而建構產業導向開放式法規科學決策透明環境。

前述「創新生物藥開發與先進技術製造法規指導原則制訂觀點分享」，預計於 5 月 25 日下午及 7 月 14 日下午召開，第 1 場以「用於治療嚴重衰弱或危及生命疾病之個人化反義寡核苷酸藥品於臨床試驗階段之化學製造管制指導原則」及「連續製程的品質考量之指導原則」為主題、第 2 場則以「預防傳染性疾病之 mRNA 疫苗的品質、安全與療效評估：法規考量」為主題，相關指導原則可於查驗中心網站(https://www.cde.org.tw/news/news_more?id=281)下載。竭誠歡迎各界先進撥冗參加交流！

註：本活動將優先開放予創新生物製造整合技術運用藥物研發聯盟成員，待有空額方開放予一般人員。

◆ 第 1 場報名資訊

- 活動日期：112 年 5 月 25 日(星期四)
- 活動地點：集思北科大會議中心感恩廳
- 指導單位：衛生福利部
- 主辦單位：財團法人醫藥品查驗中心
- 報名網址：https://www.cde.org.tw/news/activity_more?id=555
- 活動議程：

時間	講題	講者
13:30-14:00	報到	
14:00-14:10	開場致詞	醫藥品查驗中心
14:10-14:50	「用於治療嚴重衰弱或危及生命疾病之個人化反義寡核苷酸藥品於臨床試驗階段之化學製造管制指導原則」制訂觀點分享	醫藥品查驗中心 莊秉澄小組長
14:50-15:20	中場休息	
15:20-16:00	「連續製程的品質考量之指導原則」制訂觀點分享	醫藥品查驗中心 黃豐淳資深 BIO CMC 審查員
16:00-17:00	綜合討論	

◆ 第 2 場報名資訊

- 活動日期：112 年 7 月 14 日(星期五)
- 活動地點：集思北科大會議中心感恩廳
- 指導單位：衛生福利部
- 主辦單位：財團法人醫藥品查驗中心
- 報名網址：https://www.cde.org.tw/news/activity_more?id=556
- 活動議程：

時間	講題	講者
13:30-14:00	報到	
14:00-14:10	開場致詞	醫藥品查驗中心
14:10-15:40	「預防傳染性疾病之 mRNA 疫苗的品質、安全與療效評估：法規考量」制訂觀點分享 - Bio CMC 觀點分享 - 藥毒理觀點分享 - 臨床觀點分享	醫藥品查驗中心 陳詠翰審查員 倪美惠審查員 許巧縈小組長
15:40-16:00	綜合討論	

◆ 第二場分享會影片連結：

「預防傳染性疾病之 mRNA 疫苗的品質、安全與療效評估：法規考量」制訂觀點分享

- Bio CMC 觀點分享：醫藥品查驗中心 陳詠翰審查員
- 藥毒理觀點分享：醫藥品查驗中心 倪美惠審查員
- 臨床觀點分享：醫藥品查驗中心 許巧縈小組長

影片連結：<https://youtu.be/ijELwSXgu2Q>

2023.07.14 「創新生物藥開發與先進技術製造法規指導原則制訂觀點分享」

「預防傳染性疾病之mRNA疫苗的
品質、安全與療效評估：法規考量」
制訂觀點分享

– Bio CMC觀點分享

2023.07.14 「創新生物藥開發與先進技術法規指導原則制訂觀點分享」

預防傳染性疾病之mRNA疫苗的品質、安全與療效評估：法規考量 Bio CMC觀點分享

藥劑科技組

陳詠翰 Bio CMC審查員

2023.07.14

DISCLAIMER

本次演講內容僅代表查驗中心之觀點，凡涉及政策方向及法規解釋與適用，應依衛生主管機關之指示為準。

This presentation was not officially cleared, and the views offered here do not necessarily represent the official positions at MOHW.



預防傳染性疾病之 mRNA 疫苗的 品質、安全與療效評估：法規考量

第一版

(草案)

中華民國 111 年 11 月 12 日
財團法人醫藥品查驗中心



3

Outline

- 前言
- 適用範圍
- CMC法規考量
- 原料藥
 - 一般資料
 - 製造
 - 特徵及結構鑑定
 - 原料藥管制
 - 對照標準品或對照物質
 - 容器封蓋系統
 - 安定性
- 成品
 - 成品性狀及配方組成
 - 藥劑開發/起源發現經過
 - 製造
 - 賦形劑管制
 - 成品管制
 - 容器封蓋系統
 - 安定性
- 外來微生物污染之安全評估
- Take Home Message

4

前言

- 為因應新冠肺炎(COVID-19)疫情爆發，疫苗迫切需求刺激下，核酸疫苗相較於傳統疫苗的研發，有更突破性的進展。由於mRNA疫苗與其他疫苗之製造技術平台不同，mRNA疫苗可快速建構與製造出疫苗。所以，世界衛生組織(WHO)建議在評估預防傳染病的人用mRNA疫苗之品質、安全性與有效性時，下列因素應納入考量：
 - mRNA的免疫學、生理化學和結構特性；
 - 以脂質奈米微粒(lipid nanoparticles, LNPs)等特殊配方確保mRNA在人體內的安定性和有效傳輸；
 - 使用新型無細胞的酵素製程。
- 有鑑於COVID-19疫情使疫苗臨床試驗加速發展，而國內目前尚未有mRNA疫苗之專門法規或指引，因此，參考WHO於2022年發表之「Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations」，期能提供國內有意研發mRNA疫苗之產、學、研界參考。
- 目前mRNA疫苗製程仍無標準化的管制措施來確保其安全性和有效性，故目前mRNA疫苗相關規範的科學方法仍需保持彈性。本指導原則適用於預防傳染病之人用mRNA疫苗，由於目前資訊未臻完善，僅作為暫時性之指導原則，如果未來有相關的科學證據，則會進一步修訂此指導原則。

適用範圍

- 本指導原則針對預防傳染病的人用mRNA疫苗，提供其製造和品質管制以及非臨床和臨床評估的科學與法規考量。
- 本指導原則的範疇僅限於LNPs包覆的mRNA和自我擴增mRNA (Self-amplifying mRNA, sa-mRNA)，其用於遞送目標抗原編碼序列至人體中，供啟動相關主動免疫來達到預防傳染病的效果。
- 包覆於病毒蛋白中的可複製病原(replicating agents)、病毒載體和RNA複製子(replicons)，或質體DNA疫苗不在本指導原則的討論範疇。
- 用於治療、緩解或治癒疾病(包括傳染病)；而非用於產生主動免疫達到預防傳染病目的之mRNA和sa-mRNA產品也不在本指導原則的討論範疇。
- 表現單株抗體的mRNA產品(作為被動免疫疾病預防或治療用途)亦非本指導原則的討論範疇。

原料藥 一般資料

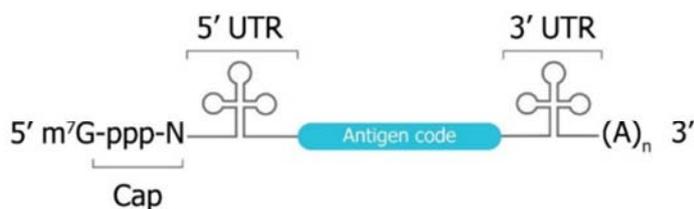
命名

產品代碼, 實驗室代碼, CAS number, international nonproprietary name (INN) (若適用) 等資訊

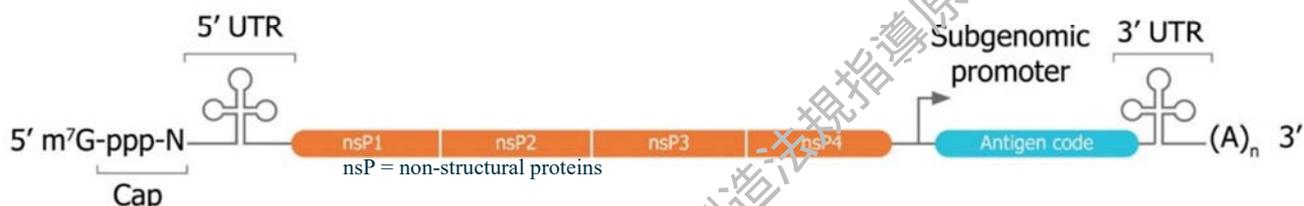
結構

5'-cap, 5'-UTR (untranslated region), ORF (open reading frame), 3'-UTR, poly(A)-tail, modified uridine, RNA sequence, codon-optimized sequence, and sequence elements 等資訊

Conventional non-amplifying mRNA



Self-amplifying mRNA (replicon)



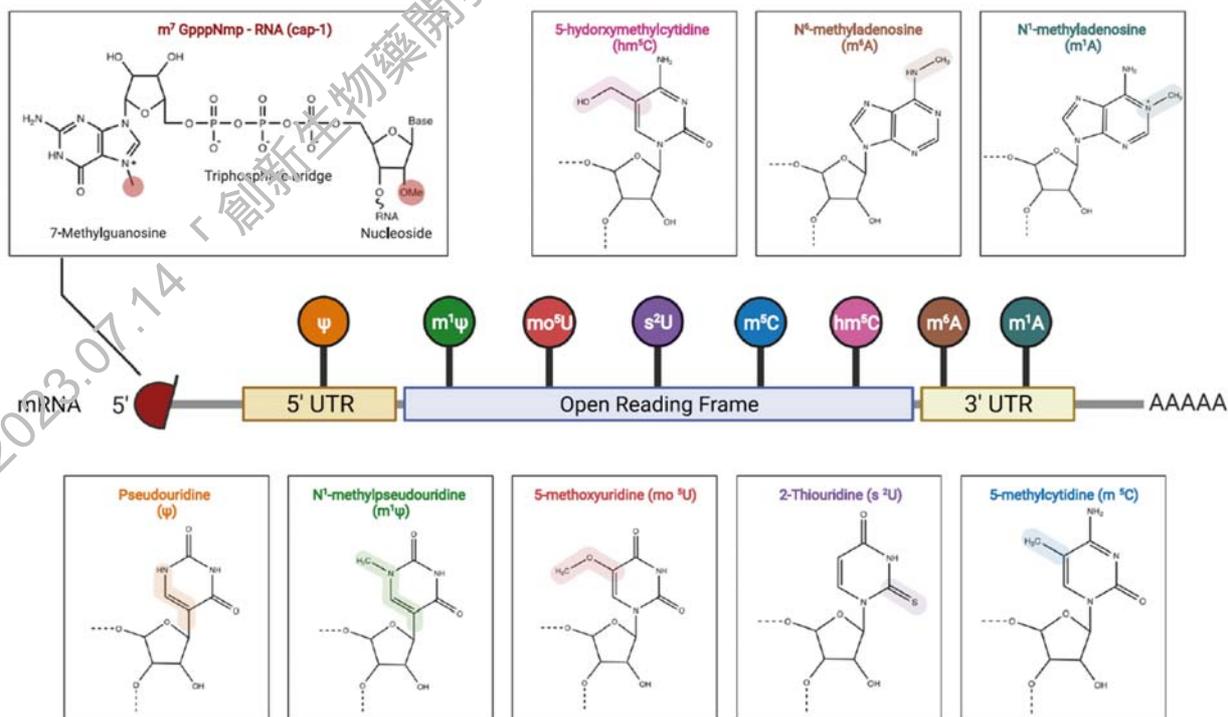
財團法人醫藥品查驗中心
Center For Drug Evaluation

Blakney, A.K. et al. An update on self-amplifying mRNA vaccine development, *vaccines* 9, 97 (2021)

7

原料藥 一般資料

結構 (例如)



一般性質

外觀、長度、質量、消光係數、pH 和作用機制 (mechanism of action, MOA) 等資訊

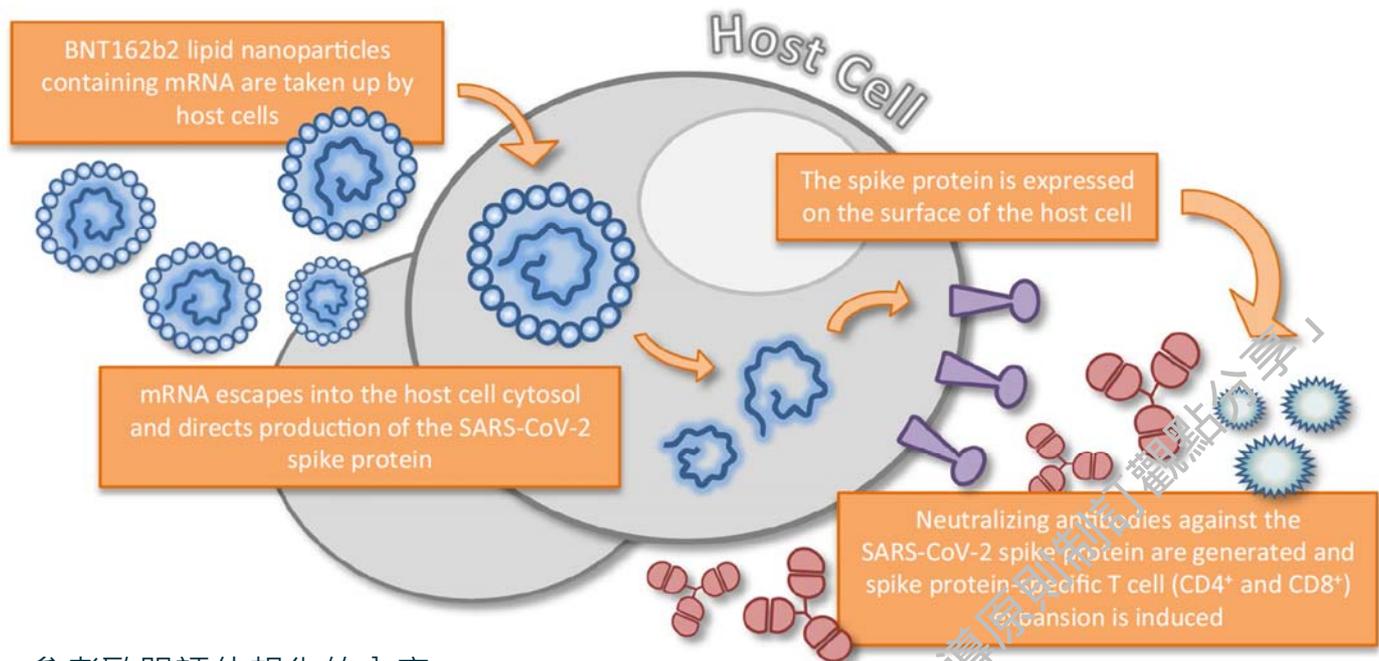
財團法人醫藥品查驗中心
Center For Drug Evaluation

Fang, E. et al. Advances in COVID-19 mRNA vaccine development, *Signal Transduction and Targeted Therapy* 7, 94 (2022)

8

一般性質

肌肉注射後 BNT162b2疫苗的作用機制



參考歐盟評估報告的內容：

BNT疫苗的效價分析方法為 *in vitro* expression (流式細胞儀)

莫德納疫苗的效價分析方法為 *in vitro* translation (methionine labelling)

1. Lamb, Y. N. BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: First Approval, *Drugs* 81, 495-501 (2021)

2. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty

3. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Spikevax

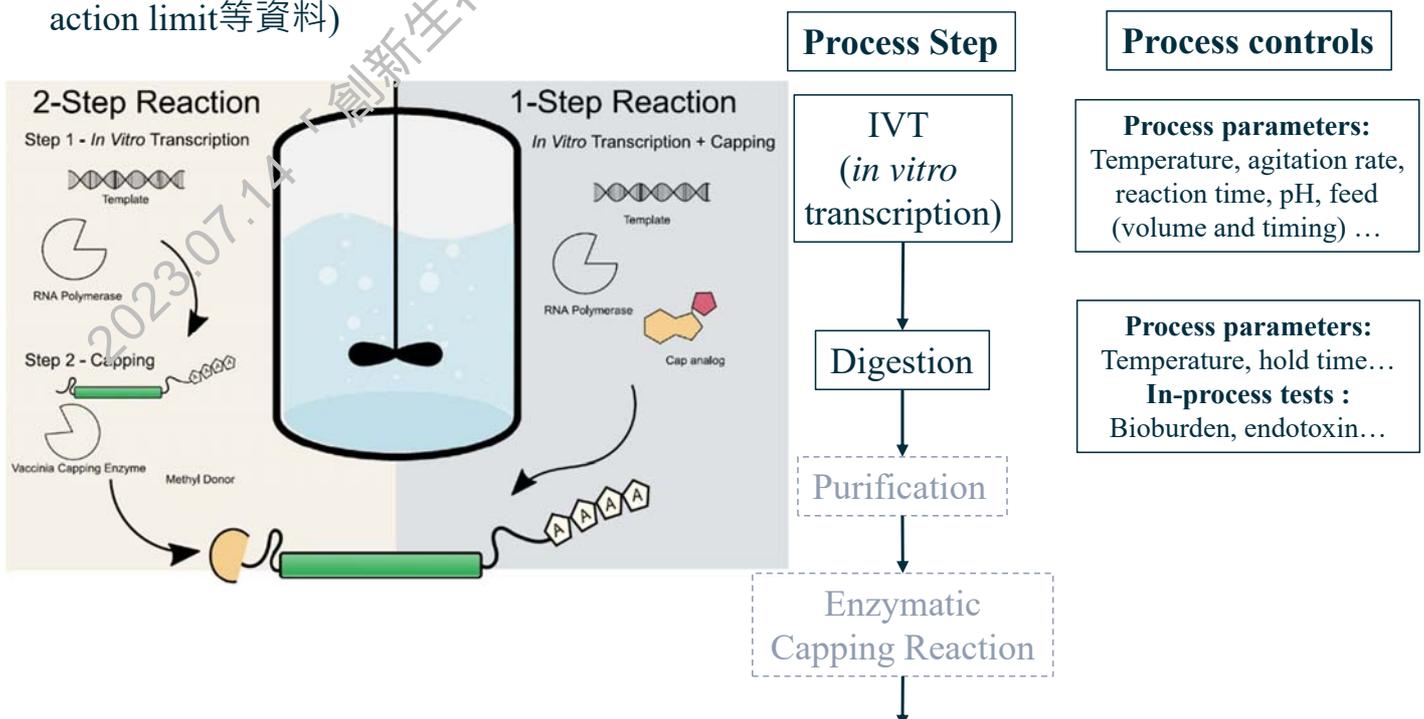
9

原料藥 製造

製造廠 (包括原料藥製造廠廠址、檢測與儲存之場所、委外檢測單位(若適用)等資料)

製程及製程管制之描述

製程流程图，製程步驟與製程中管制等資料 (例如：parameters, acceptable range, and action limit等資料)

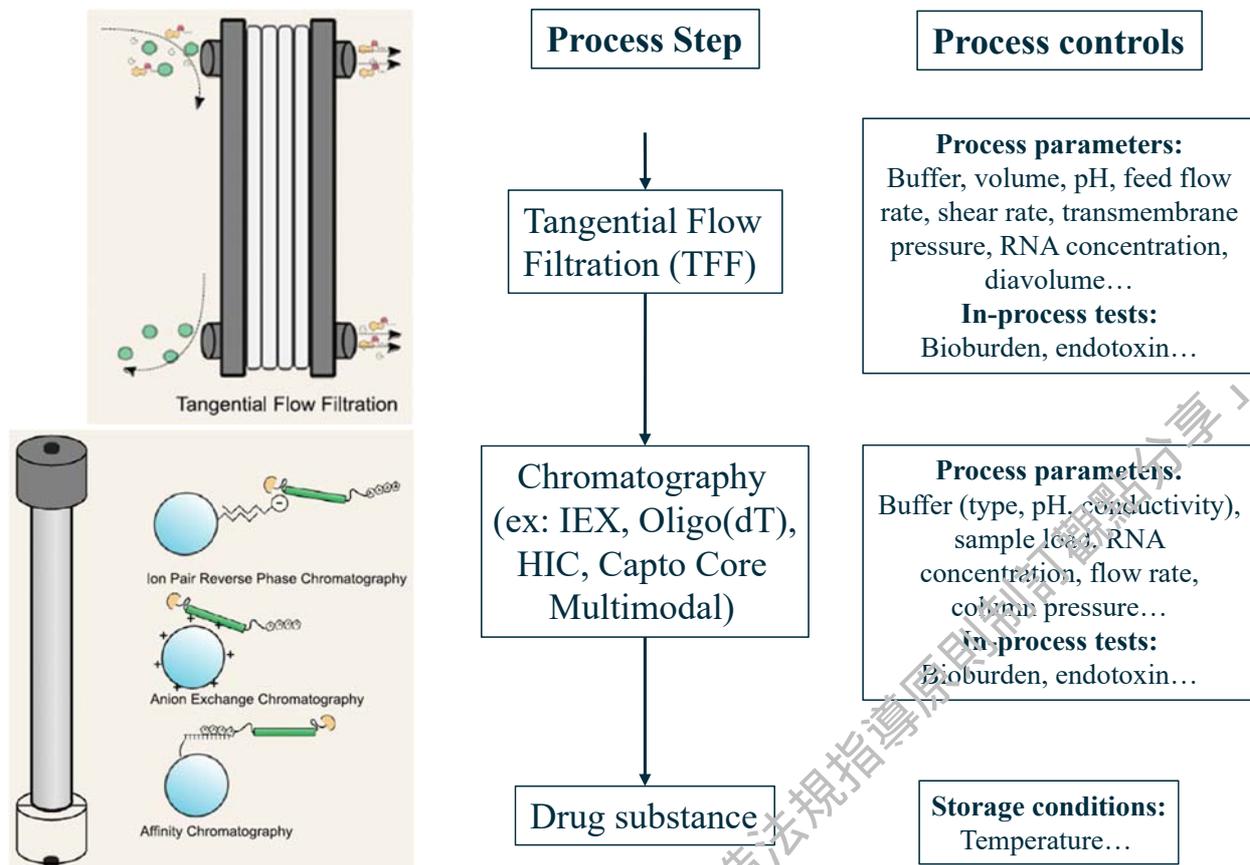


1. WHO Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases regulatory considerations (2022)

2. Rosa, S. S. et al. mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks, *Vaccine*, 39, 2190-2200 (2021)

10

製程及製程管制之描述



1. WHO Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases regulatory considerations (2022)
2. Rosa, S. S. et al. mRNA vaccines manufacturing: Challenges and bottlenecks, *Vaccine*, 39, 2190-2200 (2021)

11

原料藥 製造

物料管制

- 核苷酸
 - 修飾或合成核苷
 - 酵素 (DNA-dependent RNA polymerase, capping enzyme, poly(A) polymerase, DNase, and proteinase)
 - 緩衝液
 - 溶劑
 - 管柱樹脂 (若有使用管柱層析於純化步驟)
 - 脂質
- 檢驗成績書 (Certificate of analysis, COA)
 - 藥典
 - 非藥典
 - 內部檢測規範

- 應特別注意是否有使用動物或人類來源材料，及其可能帶來的潛在外來病原體，例如：膽固醇 (cholesterol)。
- 應注意使用動物(包括人類)來源的原料生產之材料，例如：蔗糖 (sucrose)。
- 製程的設置需要考量將微生物污染的風險降至最低。

1. WHO Guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products (2003)
2. EMA/410/01 rev.3 (2011)

12

原料藥 製造

物料管制

- 細胞庫系統和質體DNA/線性模板
 - 細胞庫來源，歷史，細胞庫製備(使用的物料)，細胞庫放行規格與檢測結果，安定性(儲存條件、溫度、時間)等資料
 - 質體DNA/線性模板製程(使用的物料)，plasmid map，放行規格與檢測結果，安定性(儲存條件、溫度、時間)等資料
- 細胞庫系統檢測
(例如：*Escherichia coli*)
 - 微生物純度 (無細菌和真菌污染)
 - 鑑別 (菌株genotypic testing)
 - DNA定序
 - 噬菌體
 - 存活率 (viability)
 - 質體滯留 (plasmid retention)
 - 質體數量 (copy number)

ICH Q5D Quality of biotechnological products: derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products (1997)

13

原料藥 製造 物料管制 DNA 質體/線性模板檢測

Quality	Attribute	Method
Identity (including transcribed region and poly A tail)	Sequence	Sequencing
	Restriction map	Restriction enzyme analysis with agarose gel electrophoresis
Concentration	Plasmid concentration (A260)	Ultraviolet spectroscopy (UV)
Purity	Plasmid purity (A260/280)	Ultraviolet spectroscopy (UV)
	Plasmid topology % Supercoiled form	Capillary electrophoresis (CE) or High-performance liquid chromatography (HPLC)
	% Linear form (Linearization efficiency)	Capillary electrophoresis (CE) or High-performance liquid chromatography (HPLC)
	Residual host RNA	High-performance liquid chromatography (HPLC) or agarose gel electrophoresis
	Residual host DNA	Quantitative PCR (qPCR)
	Residual protein	SDS-PAGE or Bicinchoninic acid assay (BCA)
	Host cell protein	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)
Safety	Residual kanamycin	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)
	Endotoxin	中華藥典(3085), (3086), USP <85>, Ph. Eur. 2.6.14
	Bioburden	中華藥典(3061), USP <61>, Ph. Eur. 2.6.12
Other	Sterility	中華藥典(3071), (3072), USP <71>, Ph. Eur. 2.6.1
	Appearance	中華藥典(4973), (4974), USP <1>, <790>, Ph. Eur. 2.2.1, 2.2.2
	pH	中華藥典(1793), USP <791>, Ph. Eur. 2.2.3

1. USP Analytical procedures for mRNA vaccine quality (draft guidelines, 2nd edition, 2023)
2. EDQM Guideline for Pandemic COVID-19 Vaccine (mRNA) (2022)

14

原料藥 製造

管制與確效的目的：確保商業規模製程所生產的疫苗具有**品質一致性**，且其產品特性與**臨床試驗中安全有效的批次**相似。

關鍵步驟及中間體管制

考量**關鍵步驟**的製程中管制項目與製程**關鍵參數** (critical process parameters, **CPPs**) 並訂定適當允收範圍。(例如：*in vitro* transcription步驟與digestion步驟之溫度與時間等參數)

製程確效及/或評估

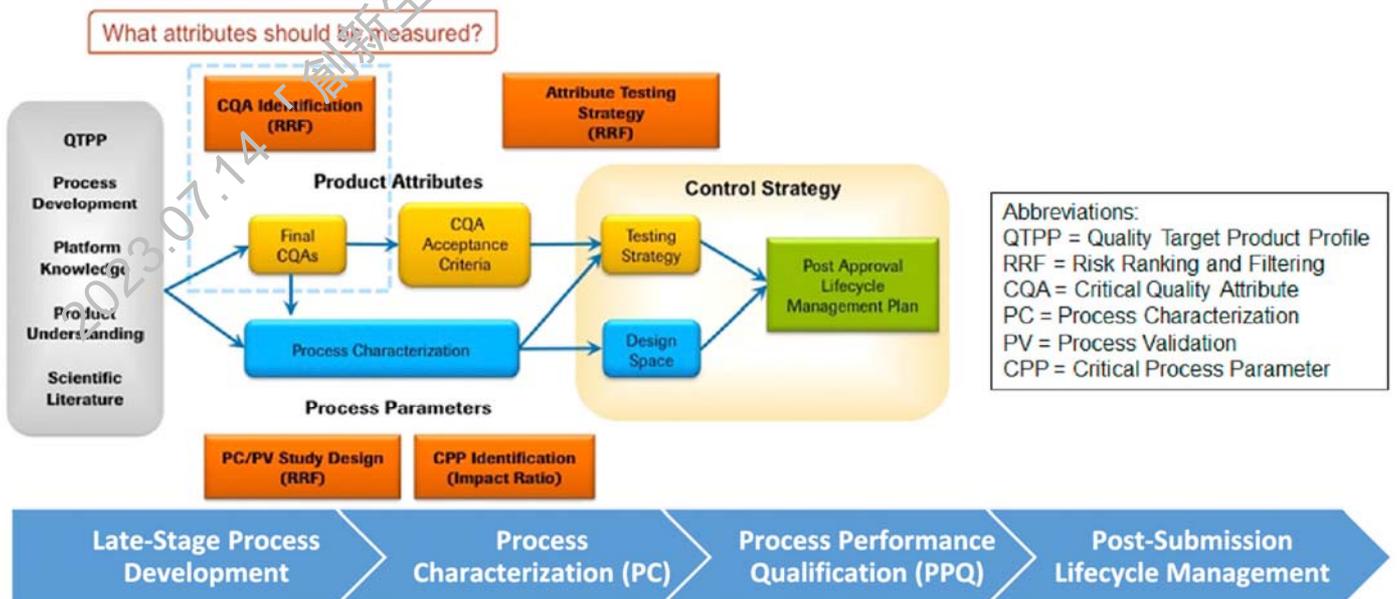
製程確效應顯示其可**符合關鍵參數**，並有**一致性的生產出預定品質屬性的產品**。也應證明製程和產品相關**不純物**的清除效果，可達到**人用生物疫苗之標準**。

1. WHO Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases regulatory considerations (2022)
2. EMA Guideline on process validation for the manufacture of biotechnology-derived active substances and data to be provided in the 15 regulatory submission (2016)

原料藥 製造

製程開發

描述商業製程開發史，包括**品質屬性**、**風險評估**、**製程特性分析** (process characterization)、**控制策略** (control strategy) 等資料。



1. Demmon S. et al. A cross-industry forum on benchmarking critical quality attribute identification and linkage to process characterization studies, *Biologicals*, 67, 9-20 (2020)
2. ICH Q8(R2) Pharmaceutical development (2009)
3. ICH Q9(R1) Quality risk management (2023)
4. ICH Q10 Pharmaceutical quality system (2008)
5. ICH Q11 Development and manufacture of drug substances (chemical entities and biotechnological/biological entities) (2012)

原料藥 製造

製程開發

以文獻為範例說明mRNA原料藥的品質屬性

Criticality level	DS Attributes	DS-related impurities
CQAs (critical quality attribute)	RNA content	RNA purity
	RNA sequence identity	dsRNA species
	RNA sequence integrity	Shorter RNA species
	5' capping efficiency	
	Poly(A) tail length	
pCQAs (potential critical quality attribute)	RNA structural integrity	RNA precipitates
		Residual enzymes
		Residual host cell proteins
QAs (quality attribute)		Residual DNA

原料藥 特徵及結構鑑定

結構解析及其他特徵

- 物理化學特性
 - 一級結構 (5'-cap structure, 3' poly (A) tail)
 - 高階結構 (若有相關)
- 製程和產品相關不純物
 - 雙股RNA
 - 截短的RNA
 - 殘留的DNA 模板
- 潛在污染物
 - 內毒素
 - 負荷菌
- 熱變性 (對蛋白質表現的影響)
- 凍融降解 (對蛋白質表現的影響)

1. WHO Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations (2022)

2. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty

3. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Spikevax

原料藥 特徵及結構鑑定

結構解析及其他特徵

分析方法之參考範例	用途
DNA 模板定序；mRNA 定序	鑑別
定量反轉錄PCR (qRT-PCR)	鑑別與定量
紫外光光譜；螢光檢測法	定量和純度
瓊脂糖 (agarose) 或丙烯醯胺 (acrylamide) 凝膠電泳，包括毛細管電泳	RNA 定量、RNA 大小、RNA 完整性、LNP 表面電荷和包覆百分比
層析法，例如：粒徑篩析層析法、陰離子交換、親和力或反相層析法	mRNA 定量、脂質定量、mRNA 的品質和奈米微粒的完整性
質譜	定量和奈米微粒完整性
dsRNA 墨點法；5' cap 百分比試驗；poly-A tail 的轉錄百分比	純度和其他品質屬性

WHO Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations (2022)

19

原料藥 特徵及結構鑑定

結構解析及其他特徵

分析方法之參考範例	用途
基於細胞或無細胞之轉譯系統	效價與蛋白質表現
光散射技術，例如：動態或靜態光散射分析；奈米粒子追蹤分析；電子顯微鏡；粒徑篩析層析法	粒徑分佈 (純度、一致性、安全性)
雷射都卜勒電泳；動態光散射分析	粒子表面特性分析 (包括大小、多分散性和 zeta 電位)
電子顯微鏡；原子力顯微鏡；X 光繞射；差示掃描量熱分析	物理化學特性分析 (包括表面和形態特性)
無菌檢測、內毒素含量檢測	安全性
pH 值；重量分析法、共沸法或滴定法檢測殘留水分	品質

WHO Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations (2022)

20

原料藥 特徵及結構鑑定

不純物

- 殘留的細菌宿主細胞蛋白
- 殘留的細菌宿主細胞RNA
- 殘留的細菌宿主細胞DNA
- 酵素 (DNA和RNA聚合酶和限制酶)
- DNA 模板
- 殘留的核苷酸
- 殘留的帽
- mRNA 片段
- 雙股RNA
- 內毒素
- 製程中使用的其他材料

描述有關純化mRNA中存在的不純物之數據，以證明為最大可接受值或最低可達成水準的設定規格之合理性。(風險評估)

1. WHO Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations (2022)
2. ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (1999)

21

原料藥管制

- 說明 mRNA原料藥的關鍵品質屬性之規格，包括鑑別、純度、含量、物理狀態、安全性以及品質。
- 描述使用的分析方法，並提供分析方法確認/確效資料。
- 提供以商業規模生產的批次之批次分析檢測結果。
- 設定儲存條件下，安定性試驗的規格。

1. WHO Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations (2022)
2. ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (1999)

22

原料藥管制

規格

Quality	Attribute	Method
Identity	mRNA sequence identity confirmation	High throughput sequencing (HTS), sanger sequencing, reverse Transcriptase – PCR (RT-PCR)
Content	RNA concentration	Quantitative PCR (qPCR), digital PCR (dPCR), ultraviolet Spectroscopy (UV)
Integrity	mRNA intactness	Capillary electrophoresis, capillary gel electrophoresis (CGE), agarose gel electrophoresis
Potency	Expression of target protein	Cell-free translation or cell-based expression systems
Safety	Endotoxin	中華藥典(3085), (3086), USP <85>, Ph. Eur. 2.6.14
	Bioburden	中華藥典(3061), USP <61>, <62>, <1125>, Ph. Eur. 2.6.12
Other	Appearance	中華藥典(4793), (4794), USP <790>, Ph. Eur. 2.2.1, 2.2.2
	Residual solvents (if applicable)	中華藥典(2467), (2468), USP <467>
	pH	中華藥典(1793), USP <791>, Ph. Eur. 2.2.3
	Viscosity (if relevant)	中華藥典(1911), (1913), USP <911>, <912>, Ph. Eur. 2.2.9, 2.2.10

1. USP Analytical procedures for mRNA vaccine quality (draft guidelines, 2nd edition, 2023)
2. EDQM Guideline for Pandemic COVID-19 Vaccine (mRNA) (2022)
3. WHO Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases regulatory considerations (2022)

原料藥管制

規格

Quality	Attribute	Method
Purity	5' capping efficiency	Reverse-phase liquid chromatography mass spectroscopy (RP-LC-MS/MS), ion pair reversed-phase high-performance liquid chromatography (IP-RP-HPLC)
	3' poly(A) tail length	Ion pair reversed-phase high-performance liquid chromatography (IP-RP-HPLC)
	Product related impurities – dsRNA (if applicable)	Immunoblot, enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)
	Product related impurities – aggregate quantitation	Size exclusion-high-performance liquid chromatography (SEC-HPLC)
	Product related impurities - percentage of fragment mRNA	Reversed-phase HPLC (RP-HPLC)
	Process related impurities-residual DNA template	Quantitative PCR (qPCR)
	Process related impurities - quantitation of free/non-incorporated nucleosides	Reverse-phase liquid chromatography mass spectroscopy (RP-LC-MS/MS)
	Process related impurities - residual T7 RNA polymerase content	Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)

1. USP Analytical procedures for mRNA vaccine quality (draft guidelines, 2nd edition, 2023)
2. EDQM Guideline for Pandemic COVID-19 Vaccine (mRNA) (2022)
3. WHO Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases regulatory considerations (2022)

對照標準品或對照物質

- 選擇合適的原料藥批次和最終疫苗批次 (已進行臨床評估) 應對其化學成分、純度、生物活性、序列和安定性方面進行完整特性分析，並保留足夠的樣品做為內部對照標準品，該內部對照標準品應作為評估商業生產批次產品品質的基礎，作為常規實驗室分析的參考標準。
- 若有國際標準品或國家標準品，可作為一級對照標準品 (primary reference standard) 用於校正內部對照標準品或二級對照標準品 (secondary reference standard)。
- 二級對照標準品應適當製備、鑑別、檢測與儲存。每批二級對照標準品的適用性應在首次使用前與一級對照標準品進行比較確認。每批二級參考標準應根據計畫書定期重新確認 (requalified)。
- 在適當的情況下，以通用單位 (例如：international unit, IU) 表示也將有利於比較不同實驗室來源的檢測結果，以及比較針對使用相同或相似技術生產的相同病原體的不同產品。

1. ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products (1999)
2. ICH Q7 Good manufacturing practice guide for active pharmaceutical ingredients (2000)

25

原料藥 容器封蓋系統

容器封蓋系統 (例如：container or bag)

- 供應商
- 製造廠
- 尺寸 (Dimensions)
- 品質管制、檢測規格 (藥典)
- 檢驗成績書 (Certificate of analysis, COA)
- 合格證明 (Certificate of conformance, COC)
- 可滲出物 (leachables) 和可浸出物 (extractables) 研究

1. USP <661> Plastic packaging systems and their materials of construction (2020)
2. USP <1663> Assessment of extractables associated with pharmaceutical packaging/delivery systems (2020)
3. USP <1664> Assessment of drug product leachables associated with pharmaceutical packaging/delivery systems (2020)

26

原料藥 安定性

- 預定的架儲期
- 安定性檢測計畫書
- 安定性檢測規格
- 長期安定性試驗 (例如： $-20 \pm 5^{\circ}\text{C}$)
- 加速安定性試驗
- 壓力安定性試驗
- 溫度循環安定性試驗
- 耐光性試驗
- 溫度偏離試驗或運輸模擬試驗

核准後安定性試驗計畫書及承諾

當年度如有生產至少須執行一批次以上的原料藥安定性試驗至架儲期結束，並提供安定性試驗的測試項目、測試頻率、允收標準；如有發現任何不尋常趨勢或是超出規格，應通報中央衛生主管機關。

1. WHO Guidelines on stability evaluation of vaccines (2011)
2. ICH Q5C: Quality of Biotechnological Products, Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (1995)
3. ICH Q1B: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products (1996)

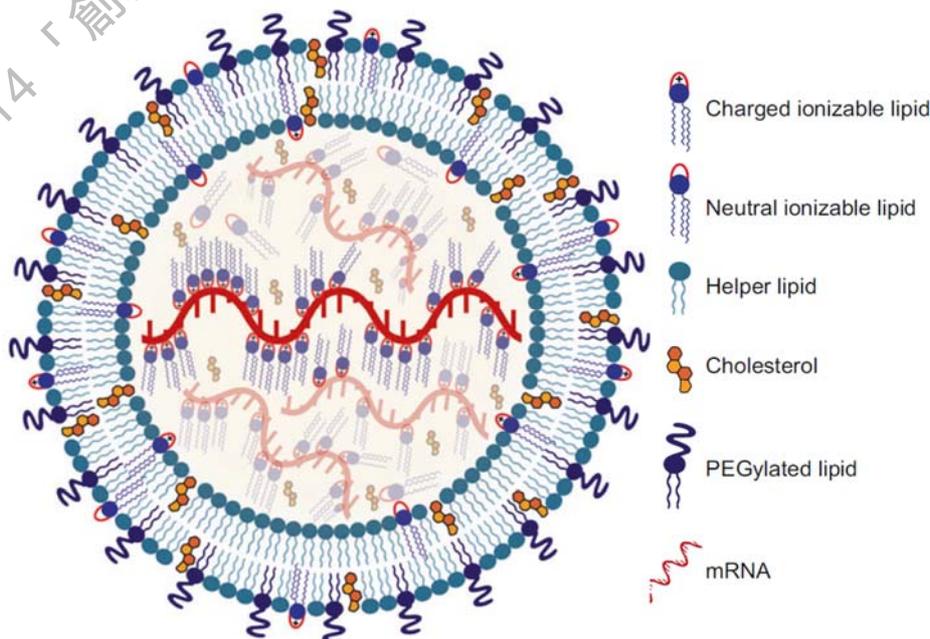
27

成品

成品性狀及配方組成

- 賦形劑、LNP 成分、免疫調節劑、佐劑、胜肽/蛋白質和防腐劑 (若適用)
- 劑量、給藥途徑、給藥裝置、稀釋劑和回溶 (若適用)

Lipid Nanoparticle (LNP)



28

藥劑開發/起源發現經過

製程開發

- 第三期臨床批次和PPQ (Process Performance Qualification) 批次之可比較性研究
- 變更前後的製程比較表 (Development scale to commercial scale batches)
- 特性分析 (物化性質，生物活性，不純物)
- 批次放行之比較結果
- 安定性試驗、強制降解研究 (Forced degradation studies)
- 使用Side-by-side format

1. ICH Q5E Comparability of biotechnological/biological products subject to changes in their manufacturing process (2004)

2. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty

3. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Spikevax

29

藥劑開發/起源發現經過

相容性

- 物化性質的安定性
- 確認成品在冷藏和室溫條件下的臨床使用期間與臨床給藥的接觸材料 (例如：針頭、注射器、小瓶) 是否有相容性和足夠的使用中安定性 (in-use studies)。
- 試驗條件須為 Worst case
例如：溫度：5 °C 和室溫；
mRNA 濃度：0.1 mg/mL 或 0.5 mg/mL；
時間：0 ~ 8 hour
- 微生物屬性
- 評估針頭穿刺小瓶對成品造成的微生物污染。
- 試驗菌株：大腸桿菌、綠膿桿菌、金黃色葡萄球菌、白色念珠菌、巴西麴菌。
- 試驗菌數目增加不超過 0.5 log₁₀ 值。
- 例如：接種微生物之後，在 20°C ~ 25°C 下 24 小時之內，試驗菌數目增加不超過 0.5 log₁₀ 值。因此，可支持成品從初次針頭穿刺開始的 6 小時內使用。

1. WHO policy statement: multi-dose vial policy (MDVP) handling of multi-dose vaccine vials after opening (2014)

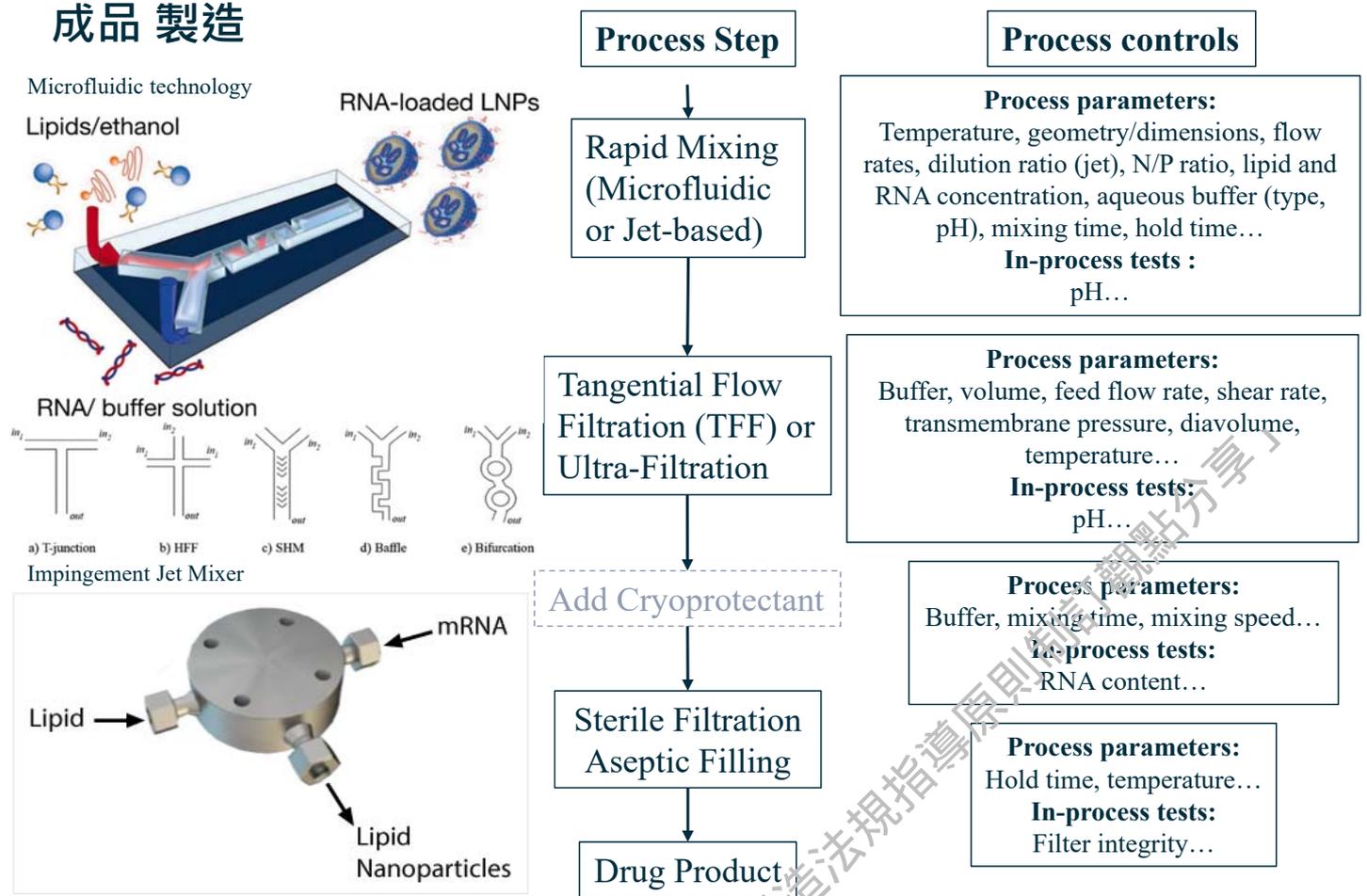
2. 中華藥典第九版 (3051) 抗微生物效能試驗

3. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty

4. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Spikevax

30

成品製造



1. Maeki, M. et al. Microfluidic technologies and devices for lipid nanoparticle-based RNA delivery, *Journal of Controlled Release*, 344, 80-96 (2022)
2. Lopes, C. et al. Microfluidic production of mRNA-loaded lipid nanoparticles for vaccine applications, *Expert opinion on drug delivery*, 19, 1381-1395 (2022)
3. <https://www.rubiconscience.com.au/2021/04/20/knauer-develops-impingement-jets-mixing-technology-for-the-production-of-mrna-filled-nanoparticles/>

成品製造

關鍵步驟及半製品管制 (以文獻為範例說明mRNA成品的品質屬性)

考量**關鍵步驟**的製程中管制項目與**製程關鍵參數 (CPPs)** 並訂定適當**允收範圍**。(例如：各脂質的濃度比、mRNA-脂質比、緩衝液/溶劑的 pH 值、mRNA 包覆效率 (encapsulation efficiency)、脂質和 mRNA 的流速和混合速率，以及不同成分的解凍溫度)

Criticality level	DP attributes	DP-related impurities	Additional attributes and compendial testing
CQAs (critical quality attribute)	RNA content	Lipid-RNA species impurity	Immunogenicity
	Lipid content		Potency/ <i>in vitro</i> expression/ <i>in vitro</i> translation
	LNP size		Endotoxins
	LNP polydispersity		Bioburdens
	LNP surface charge		Sterility
	Lipid identity		pH
	RNA encapsulation		Osmolality
pCQAs (potential critical quality attribute)		Individual lipid impurities	Particulate matter
		Total lipid impurities	LNP morphology
		Residual solvent	
		Additional residual impurities	
QAs (quality attribute)			Appearance
			Viscosity

1. Simon Daniel et al. Quality by Design for enabling RNA platform production processes, *Trends in Biotechnology*, 40, 10 (2022)
2. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Spikevax

成品 製造

關鍵步驟及半製品管制

mRNA-loaded LNP intermediate (以莫德納Spikevax疫苗為例)

- **Characterization**

mRNA encapsulation (absorbance assay), sub-micron LNP size distributions, sub-visible particles size distribution, sub-visible particle concentration, surface characterization, surface charge, and *in vitro* protein expression.

- **Specification**

- Appearance
- mRNA identity by reverse transcription/Sanger sequencing
- Total RNA content by anion exchange chromatography
- RNA purity and impurities by RP-HPLC
- % RNA encapsulation by absorbance assay
- Mean particle size and polydispersity by DLS
- Lipid identity by UPLC-CAD (SM-102, cholesterol, DSPC, PEG2000-DMG)
- Lipid content by UPLC-CAD (SM-102, cholesterol, DSPC, PEG2000-DMG)
- **Lipid impurities** by UPLC-CAD (% individual impurities and sum of impurities)
- pH
- Osmolality
- **Bacterial endotoxins**
- **Bioburden**

- **Stability studies**

1. EDQM Guideline for Pandemic COVID-19 Vaccine (mRNA) (2022)
2. www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Spikevax

33

賦形劑管制

- 應提供賦形劑的相關資訊，包括用於生成 LNP 的所有成分，皆應提供其來源、品質管制等資訊。例如：**規格、檢驗成績書**。
- 對於**新賦形劑** (例如：LNP中使用的陽離子脂質)，應說明其生產方法，包括起始材料、中間體和原料的詳細資訊和管制措施。**若有相關**，應考量 (陽離子) 脂質進行**亞硝酸胺 (nitrosamine)** 風險評估。
- 由於**聚乙二醇化脂質 (PEGylated lipid)** 在提供LNPs之體內安定性和增強LNPs與細胞的交互作用具有關鍵作用，因此應該對**PEGylated lipid**進行適當的管制。
- 考量是否有使用人類或動物來源的賦形劑。

賦形劑管制

新賦形劑

- 新賦形劑係指未使用於國內或藥品查驗登記審查準則所指之十大醫藥先進國家核准藥品之賦形劑、使用量超過已核准之範圍、或經由新使用途徑使用者。
(註：十大醫藥先進國家為德國、美國、英國、法國、日本、瑞士、加拿大、澳洲、比利時、瑞典)
- 關於賦形劑的製造，應符合賦形劑 GMP 製造相關規範。新賦形劑、新脂質與新佐劑應檢附完整資料，包括製造、特徵及結構鑑定、管控等技術性資料，應符合我國藥品新賦形劑品質技術文件送件指引之相關規範。
- 賦形劑的不純物應進行適當管制並提供純化與分離步驟之相關資料。為確保新賦形劑的品質，其製造商應掌握用於材料的特性分析、安定性監控和批次分析的分析方法之相關資訊。
- 新賦形劑如有大量詳細賦形劑相關數據資料，可將該數據資料置於「3.2.A.3 賦形劑」章節。

1. 藥品新賦形劑品質技術文件送件指引 (民國 106 年)

2. Good manufacturing practices: supplementary guidelines for the manufacture of pharmaceutical excipients (1999)

35

成品管制

Quality	Attribute	Method
Identity	mRNA sequence identity confirmation	Sanger sequencing, reverse Transcriptase – PCR (RT-PCR)
	LNP component identity for each	Reversed-phase high-performance liquid chromatography with charged aerosol detector (RP-HPLC-CAD)
Content	RNA concentration/RNA encapsulation efficiency	Fluorescence-based assay
	LNP component content for each	Reversed-phase high-performance liquid chromatography with charged aerosol detector (RP-HPLC-CAD)
Integrity	LNP size and polydispersity	Dynamic light scattering (DLS)
	RNA size and integrity	Capillary gel electrophoresis (CGE)
Purity	Product related impurities – aggregate quantitation	Size exclusion-high-performance liquid chromatography (SEC-HPLC)
	Product related impurities - percentage of fragment mRNA	Ion pair reversed-phase high-performance liquid chromatography (IP-RP-HPLC)
	LNP impurities (if applicable)	Reversed-phase high-performance liquid chromatography with charged aerosol detector (RP-HPLC-CAD)
Potency	Expression of target protein	Cell-free translation or cell-based expression systems

1. USP Analytical procedures for mRNA vaccine quality (draft guidelines, 2nd edition, 2023)

2. EDQM Guideline for Pandemic COVID-19 Vaccine (mRNA) (2022)

3. WHO Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases regulatory considerations (2022)

成品管制

Quality	Attribute	Method
Safety	Endotoxin	中華藥典(3085), (3086), USP <85>, Ph. Eur. 2.6.14
	Sterility	中華藥典(3071), (3072), USP <71>, Ph. Eur. 2.6.1
Other	Appearance (visual / visible particles / subvisible particles)	中華藥典(4793), (4794), USP <790>, <787>, Ph. Eur. 2.2.19, 2.2.20
	Residual solvents (if applicable)	中華藥典(2467), (2468), USP <467>
	Osmolality	中華藥典(1785), USP <785>, Ph. Eur. 2.2.35
	Extractable volume	中華藥典(4697), USP <1>, <698>
	Container closure integrity (stability only)	USP <1207>
	pH	中華藥典(1793), USP <791>, Ph. Eur. 2.2.3
	Viscosity (if relevant)	中華藥典(1911), (1913), USP <911>, <912>, Ph. Eur. 2.2.9, 2.2.10
	Residual moisture (if relevant)	中華藥典(1921), USP <921>, Ph. Eur. 2.5.32

- Analytical methods and method validation
- Batch analyses
- Certificate of analysis (COA)
- Justification of specifications

1. USP Analytical procedures for mRNA vaccine quality (draft guidelines, 2nd edition, 2023)
2. EDQM Guideline for Pandemic COVID-19 Vaccine (mRNA) (2022)
3. WHO Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases regulatory considerations (2022)

成品 容器封蓋系統

- 一級包裝 (例如：vial, stopper, or seal)
 - 供應商
 - 製造廠
 - 尺寸 (Dimensions)
 - 品質管制、檢測規格 (藥典)
 - 檢驗成績書 (Certificate of analysis, COA)
 - 合格證明 (Certificate of conformance, COC)
 - 可滲出物 (leachables) 和可浸出物 (extractables) 研究 (通常會寫在P.2.4)
 - 針對使用中安定性執行模擬研究 (例如：多次穿刺測試)
- 二級包裝 (例如：corrugated boxes)
 - 需確認將藥品儲存於二級包裝中可**有效避免藥品光解**

1. WHO policy statement: multi-dose vial policy (MDVP) handling of multi-dose vaccine vials after opening (2014)
2. USP <381> Elastomeric closures for injections (2020)
3. USP <382> Elastomeric closure functionality in injectable pharmaceutical packaging/delivery systems (to be official on 2025)
4. ICH Q1B: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products (1996)

成品 安定性

- 預定的架儲期
- 安定性檢測計畫書
- 安定性檢測規格
- 長期安定性試驗 (超低溫, 例如: $-90^{\circ}\text{C} \sim -60^{\circ}\text{C}$)
- 短期安定性試驗 (冷凍, 例如: $-25^{\circ}\text{C} \sim -15^{\circ}\text{C}$)
- 加速安定性試驗 (例如: $2^{\circ}\text{C} \sim 8^{\circ}\text{C}$)
- 壓力安定性試驗 (例如: $25^{\circ}\text{C} \sim 30^{\circ}\text{C}$)
- 溫度循環安定性試驗
- 耐光性試驗
- 溫度偏離試驗或運輸模擬試驗 (包括 mRNA-loaded LNP intermediate 與 DP)
- 使用中安定性試驗
- 安定性規格檢測項目的注意事項:
若有必要, 需評估 mRNA 與脂質相關不純物 (例如: 潛在的脂質氧化或其他此類變化)

核准後安定性試驗計畫書及承諾

當年度如有生產至少須執行一批次以上的成品安定性試驗至架儲期結束, 並提供安定性試驗的測試項目、測試頻率、允收標準; 如有發現任何不尋常趨勢或是超出規格, 應通報中央衛生主管機關。

1. WHO Guidelines on stability evaluation of vaccines (2011)
2. ICH Q5C: Quality of Biotechnological Products, Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (1995)
3. ICH Q1B: Stability Testing: Photostability Testing of New Drug Substances and Products (1996)

39

外來微生物污染之安全評估

針對潛在外來病原體進行管制與風險評估

- 非病毒外來病原體
細菌、真菌、黴漿菌和傳染性海綿狀腦病 (TSE) / 牛海綿狀腦病 (BSE)
 - 生物來源材料
使用的製程階段、原產地證明書 (COO)、檢驗成績書 (COA)、TSE/BSE 風險評估、安全性評估等
 - 在適當的生產階段進行試驗
細胞庫, 純化步驟之後等
- 病毒外來病原體
(若適用)

1. ICH Q5D Quality of biotechnological products: derivation and characterization of cell substrates used for production of biotechnological/biological products (1997)
2. WHO Guidelines on transmissible spongiform encephalopathies in relation to biological and pharmaceutical products (2003)
3. EMA/410/01 rev.3 (2011)

40

Take Home Message

mRNA疫苗的CMC考量重點：

- 應對mRNA疫苗製造過程中或使用時，各步驟的儲存條件進行安定性研究並訂定貯留時間 (hold-time)，且應執行確效以確保在貯留時間內的物化安定性和微生物管制符合規格。例如 (若適用)：mRNA原料藥、中間體、配方原液 (bulk formulation)、疫苗成品、回溶、稀釋等步驟。
- mRNA片段和dsRNA不純物可能會誘發的先天免疫反應 (innate immune responses)，對疫苗設計的預期安全性和有效性造成影響，須測定並管控其含量，設定最大可接受值或可達到的最低標準。
- 效價 (potency) 的分析方法需依據mRNA疫苗的種類與預防的疾病之臨床適應症設計，應說明選擇用於管制效價的方法之科學依據，並提供與疫苗臨床表現之關聯性資料。
- 效價規格之設定，應依據用於證明臨床試驗療效 (efficacy) 的最小劑量，與考量人類免疫原性數據來訂定。還應依據可用的人體安全性數據，來訂定上限。
- 效價應為安定性指標性質 (stability-indicating attributes) 的分析方法。

Thank You for Your Attention!

「預防傳染性疾病之mRNA疫苗的
品質、安全與療效評估：法規考量」
制訂觀點分享

— 藥毒理觀點分享

2023.07.14 「創新生物藥開發與法規指導原則制訂觀點分享」

預防傳染性疾病之mRNA疫苗的品質、安全與療效評估：法規考量

mRNA疫苗之非臨床評估

倪美惠

新藥科技組 藥毒理審查員

14 July 2023

Disclaimer

本次演講內容僅代表查驗中心之觀點，凡涉及政策方向及法規解釋與適用，應依衛生主管機關之指示為準。

This presentation was not officially cleared, and the views offered here do not necessarily represent the official positions at MOHW, including TFDA.

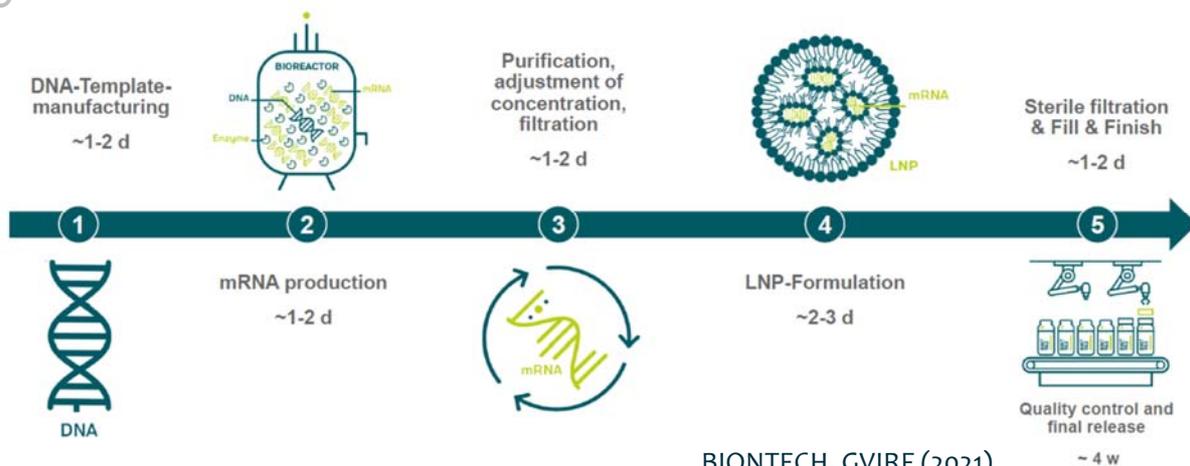
Outline

- The concept of mRNA vaccines
- Regulatory consideration
 - Non-clinical evaluation of mRNA vaccines
- Nonclinical studies for an mRNA vaccine development
 - Case study: Moderna COVID-19 Vaccines
 - FIH-enabling studies recommended for prophylactic mRNA vaccines for infectious disease

mRNA-LNP: a fast and module process

- **An exceedingly fast development timeline:** Clinical testing of the first mRNA vaccine candidate (mRNA-1273) began on March 2020, **just 66 days after the SARS-CoV-2 sequence was publicly released** on January 2020
 - The development of vaccines for the human papillomavirus, shingles, and pneumococcal infections – between 9 and 13 years – McKinsey (October 2020)
 - The second candidates (BNT162b1 and BN162b2) entering into phase 1/2 clinical trials only a month later

Process overview



The nonclinical evaluation of mRNA vaccines

REGULATORY CONSIDERATION

法規考量主要依據

- 藥品查驗登記審查準則 (修正版2021-09-14)
 - 附件七 (生物藥品查驗登記應檢附之技術性資料 – 疫苗類藥品)
 - <https://law.moj.gov.tw/LawClass/LawAll.aspx?pcode=L0030057>
- WHO guidelines
 - WHO guidelines on non-clinical evaluation of vaccines, Annex 1, TRS No 927 (2005)
 - <https://www.who.int/publications/m/item/annex1-nonclinical.p31-63>
 - Guidelines on the non-clinical evaluation of vaccine adjuvants and adjuvanted vaccines, Annex 2, TRS No 987 (2014)
 - <https://www.who.int/publications/m/item/nonclinical-evaluation-of-vaccine-adjuvants-and-adjuvanted-vaccines-annex-2-trs-no-987>
 - Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations, Annex 3, TRS No 1039 (15 April 2022)
 - <https://www.who.int/publications/m/item/annex-3-mRNA-vaccines-trs-no-1039>

Nonclinical evaluation of vaccines (1/3)

2.6.2 Pharmacology		
Primary PD	O	<ul style="list-style-type: none"> • POC: immunogenicity, challenge/protection <ul style="list-style-type: none"> ➢ Appropriate animal model (w/ justification) ➢ Characterization of the immune response ➢ Response to <u>each antigen</u> • Adjuvant (Pharm, immunogenicity): justification • New additive • Combined vaccines/new combination
Safety Pharm	Δ	<ul style="list-style-type: none"> • O, if adverse findings on vital organ systems were found in nonclinical and/or human data <ul style="list-style-type: none"> ➢ Could be incorporated into repeated-dose toxicity studies • Novel adjuvant
2.6.4 Pharmacokinetics		
ADME	X	<ul style="list-style-type: none"> • Δ Distribution <ul style="list-style-type: none"> ➢ Novel adjuvants ➢ Alternative routes ➢ New formulations

Nonclinical evaluation of vaccines (2/3)

2.6.6 Toxicology (General framework, product-specific) (1/2)		
Repeated dose toxicity	O	<ul style="list-style-type: none"> • Selection of species <ul style="list-style-type: none"> ➢ not necessary to use the same species for POC/PD studies • 1 pivotal study in 1 species (justified) • Clinical formulation; dose: MRHD (absolute), > HED (mg/kg, justified); No. of doses: ≥ human doses (N + 1); time interval (not daily dose); same route (device, if feasible) for human <ul style="list-style-type: none"> ➢ Novel adjuvant: include additional (lower and higher) doses of adjuvant components • Antigen, negative control, active control (formulation w/o Ag), adjuvant alone • New adjuvant (NCE) • New additive (NCE) • Combined vaccines/new combination/New single-component vaccine
Genotoxicity	Δ	<ul style="list-style-type: none"> • Novel adjuvant • Novel additives
Carcinogenicity	X	<ul style="list-style-type: none"> • Δ Novel adjuvant and additives

Nonclinical evaluation of vaccines (3/3)

2.6.3 Toxicology (General framework, product-specific) (2/2)		
Repro & Developmental	Δ	<ul style="list-style-type: none"> For WOCBP: EFD/PPND For pregnant women: prior to the study Dose: One or several additional doses during organogenesis (or priming doses prior to mating → elicit peak Ab response) Adjuvant effects on early pregnancy: post-mating d1
Local tolerance	O	<ul style="list-style-type: none"> Standalone or in repeated dose toxicity Full HD Adjuvant, adjuvanted vaccine Scoring (pre-defined system, e.g., Draize test) mechanistic study may be necessary
Others	Δ	<ul style="list-style-type: none"> Immunological aspects of toxicity (e.g., vaccine induced autoimmunity, hypersensitivity, etc.) <ul style="list-style-type: none"> Vaccine Adjuvant-related effects Alternative route Novel adjuvant: further research for neonatal and elderly population

備註：O: 表示須檢附該項目之資料 Δ: 表示視個案而定 X: 表示不須檢附該項目之資料

WHO – mRNA vaccines for the prevention of infectious diseases

Annex 3

WHO, 15 April 2022

Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations

- Scope: limited to mRNA and self amplifying mRNA (sa-mRNA) packaged in LNPs for in vivo delivery of the coding sequences of a target antigen relevant to active immunization for the prevention of an infectious disease.

mRNA疫苗之非臨床評估考量

- 候選 mRNA 疫苗的非臨床評估，應以特定產品為基礎 (預期的臨床使用方式)
- 基於此種產品類型的新穎性，未來可能會發現其它需要考量的議題
- 視產品之設計，並非所有這些議題必然與任一特定mRNA 疫苗相關
- 有關產品的非臨床試驗設計、執行和分析，包含選擇合適的“藥理學”試驗 (疫苗：即免疫原性和研究概念驗證) 以及“毒理學”試驗，應參照並符合我國及WHO 疫苗非臨床評估相關指引
 - 疫苗開發商 / 製造商應提供科學性證據，呈現其候選疫苗之安全性以及概念驗證 (e.g., 免疫原性以及利用合適的動物模式進行攻毒保護力測試)
 - 有關預計進行的試驗類型、設計和數量，應與衛生主管機關達成共識

mRNA vaccines

特殊考量

藥理學 / 免疫學 / 概念驗證

- 探討免疫反應的持續性以及記憶效應
 - 可針對免疫細胞表現型、及 / 或細胞激素的表現情況進行特性分析
- 研究RNA所誘發的先天免疫反應 (e.g., 誘發第一型干擾素生成) 對目標抗原轉譯的影響
 - 可能會影響追加劑 (boost) 或後續劑量之需求或時間點

動物模式的安全性 / 毒性研究 (1/4)

- 生體分布與持續性
 - 取決於疫苗是否會移動至特定細胞或組織
 - 釐清mRNA和LNPs (或脂質成分) 是否會從注射部位組織向外分布、分布至哪些組織、以及持續的情況
 - 試驗之要求必須與衛生主管機關取得共識
- 發炎
 - 監控全身性和局部毒性以及發炎反應
 - 考量任何可能做為預測人體發生嚴重不良事件或特殊不良反應 (AESI) 的免疫指標，包括任何可能發生的免疫反應、反應原性 (reactogenicity) 或毒性
 - 充分了解產品的整體特性，包括應了解製劑配方成分及其物化性質 (可能會改變) 如何對發炎和安全性造成影響
 - mRNA疫苗成分中的mRNA分子和LNPs都具有可影響與誘發先天免疫系統反應之特性
 - 添加其它用於幫助輸送的成分，例如PEG，亦可能對疫苗的物化性質和安全性造成影響
 - 在動物模式所觀察到的對抗RNA的先天免疫反應，通常比在人類中的反應明顯較輕微

動物模式的安全性 / 毒性研究 (2/4)

■ 修飾核苷的非預期嚴重毒性

- 有些含有構形改變的特定非天然核苷類似物的抗病毒藥物和抗癌藥物會引起粒線體毒性
 - 臨床上導致嚴重毒性甚至死亡
 - 有部分毒性無法在所使用的非臨床動物模式中顯現
- 當mRNA 疫苗含有尚未在其他已開發之核酸類產品中經過完整特性分析的非天然核苷修飾時，須特別仔細思考如何在安全性評估中，利用適當的動物模式和非臨床試驗來觀察相關潛在毒性

■ 新脂質和新LNPs

- 如同在疫苗非臨床評估相關指引及 / 或ICH S2(R1)指引中針對新佐劑及全新化學成分 (new chemical entities) 之要求
- 可能須針對新脂質成分的基因毒性和全身毒性評估

■ 新配方 (LNPs以外的成分)

- 可能要求評估該配方之全身毒性和基因毒性的相關數據

動物模式的安全性 / 毒性研究 (3/4)

■ 無需執行非臨床試驗來說明疫苗發生基因嵌合或基因毒性風險

- RNA嵌合至宿主基因體的唯一機制：
 - 必須存在含有反轉錄酶和integrase 的複合體
- 設計候選 mRNA 疫苗序列時，應考量使其不帶有反轉錄酶啟動轉錄所需要的引子結合位點
- mRNA 一旦被身體的細胞攝入後，會在相對短暫的時間內降解

■ 任何預期會廣泛使用於孕婦或具生育能力婦女的疫苗

- mRNA疫苗的相關非臨床試驗規劃應參照並符合我國及WHO 疫苗非臨床評估相關指引之建議

動物模式的安全性 / 毒性研究 (4/4)

- 若源自相同技術平台的類似候選疫苗已有臨床或非臨床安全性資料
 - 應針對這些數據在科學上是否足夠用以免除進一步的非臨床試驗，與衛生主管機關達成共識
- 多價疫苗或組合疫苗
 - 若成品採用相同的LNP (有相同mRNA-脂質比例與莫耳數)，而且多價成品配方中所有mRNA的總量未超過以單價疫苗執行的非臨床安全性試驗所得出的最高安全劑量時
 - 單價疫苗配方的臨床/非臨床安全性資料可以用來支持多價成品 (e.g., 針對不同株的同一疾病抗原) 或組合疫苗 (針對不同疾病抗原) 的臨床開發

非臨床加速評估方案 (1/4)

--於公共衛生緊急事件期間，針對優先病原體疫苗

- 決定如何精簡非臨床試驗時，始終必須考量從相關產品以及先前已經過測試的產品所獲得的知識，特別是來自同一技術平台產品的知識
- 如果已可取得相關產品的臨床數據
 - 以相關產品的臨床數據來評估候選疫苗的人體安全性，可能比從任何特定動物模式或體外模型所獲得的候選疫苗數據更具意義
- 當新候選疫苗是出自特定製造商的技術平台時
 - 應針對這些數據在科學上是否足夠用以免除進一步的非臨床試驗，與衛生主管機關達成共識

非臨床加速評估方案 (2/4)

--於公共衛生緊急事件期間，針對優先病原體疫苗

■ 當新候選疫苗是出自特定製造商的技術平台時

– 情境1：變更經臨床測試的mRNA 疫苗中目標抗原的 mRNA 序列 + 相同的LNPs + 經核准的製程

- e.g., 當SARS-CoV-2 棘蛋白出現變異：原型株 → 變異株
- 視衛生主管機關的要求：一個 (或多個) 免疫原性試驗，或一個 (或多個) 攻毒-保護力試驗 (若有相關動物模式) 可能足夠
 - ✓ 應儘可能地收集安全性資料
 - ✓ 若有表現相關抗原的動物用疫苗的安全性資料、其他關於所採用技術平台的安全性資料，也應提供給衛生主管機關作為審查時的參考

非臨床加速評估方案 (3/4)

--於公共衛生緊急事件期間，針對優先病原體疫苗

■ 當新候選疫苗是出自特定製造商的技術平台時

– 情境2：全新的目標抗原 + 經臨床測試的LNPs (搭配另一種不相關的抗原)

- 僅執行免疫原性或攻毒-保護力試驗，可能是不足夠的
- 須考量疾病自然病程的病理學知識，決定需要哪些非臨床安全性 / 毒理學資料
 - ✓ 當疾病的自然病程與免疫病理學不具關聯性，或對於疾病自然病程所知有限的情況下，應與衛生主管機關討論如何精簡非臨床試驗項目

非臨床加速評估方案 (4/4)

--於公共衛生緊急事件期間，針對優先病原體疫苗

■ 當新候選疫苗是出自特定製造商的技術平台時

– 情境3：全新的目標抗原 + 全新的 LNPs

- 可能無法大幅簡化非臨床試驗項目，應與衛生主管機關討論試驗規劃
- 可考慮先開始執行臨床試驗，而將某些必要的非臨床試驗與臨床開發同時 (或稍微提前) 進行
 - ✓ e.g., “COVID 19 mRNA vaccine 第一期臨床試驗應檢附之藥毒理技術性資料”：若免疫反應偏向Th1，則動物攻毒試驗可與第一期臨床試驗同步進行

Nonclinical studies for an mRNA vaccine development -- Case study

MODERNA COVID-19 VACCINES

(Source: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spikevax>)

Moderna COVID-19 mRNA Vaccine

- **Brand name: Spikevax**
- **COVID-19 mRNA Vaccine (nucleoside modified); Dispersion for injection**
 - API: novel lipid nanoparticle (LNP)-encapsulated mRNA-based vaccine against SARS-CoV-2.
 - 2 proline substitutions within the heptad repeat 1 domain (S-2P) to stabilize the prefusion conformation
- **Indications:** Active immunization to prevent COVID-19 caused by SARS-CoV-2 (primary series, boosters)
- **mRNA content in DP^s & administration:** monovalent: 100 mcg/0.5 mL; **IM** [§]The bivalent finished product contains a 1:1 ratio of the original and Omicron variant strains at a concentration of (50 mcg/50 mcg)/mL

Name	Code	INN	Protein encoded	Strain/variant	LNP	Primary series [#]	Boosters [#]
Spikevax	mRNA-1273	elasomeran		SARS-CoV-2	SM-102, Cholesterol, DSPC, PEG2000 DMG	√ US*, EU, TW	√ US*, EU, TW
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1	mRNA-1273.214	elasomeran/imelasomeran	SARS-CoV-2 S-2P	SARS-CoV-2 Original/Omicron BA.1			√ EU, TW
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.4-5	mRNA-1273.222	elasomeran/davesomeran		SARS-CoV-2 Original/Omicron BA.4-5		√ US**	√ US, EU, TW

#僅考慮US, EU 及我國授權情況; *The Moderna COVID-19 Vaccine is no longer authorized for use in the United States; **for Individuals ≥ 6 Months of Age Not Previously Vaccinated with a COVID-19 Vaccine

mRNA-1273 vs bivalent mRNA-1273.214

Studies		mRNA-1273	mRNA-1273.214
Primary PD	O	<ul style="list-style-type: none"> • Immunogenicity, challenge/protective efficacy, T-cell responses, vaccine associated ERD, etc. • Young/aged mice, Syrian golden hamsters, NHP (rhesus macaques) 	<ul style="list-style-type: none"> • An abbreviated nonclinical program
Secondary PD & safety pharm	Δ	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • Primary PD • Monovalent or bivalent vaccines, as primary series or boosters • Immunogenicity, antigen-reactive B cells, T-cell responses, challenge/protective efficacy, etc.
Tissue BD	O	<ul style="list-style-type: none"> • mRNA-1647 (same LNP w/ mRNA-1273) • Rats 	<ul style="list-style-type: none"> • Mice (BALB/c, K18-hACE2, 129S2) and NHP (rhesus macaques)
Repeated dose toxicity & local tolerance	O	<ul style="list-style-type: none"> • 1 product specific (non-GLP) • 6 non-product specific (same LNP; GLP) • Rats 	<ul style="list-style-type: none"> • PK (new) • Metabolites profiling for SM-102 (in vitro & in vivo, non-GLP)
Genotoxicity	Δ	<ul style="list-style-type: none"> • In vitro Ames, MN (novel excipient SM-102; GLP) • In vivo MN (mRNA-1706; same LNP; GLP) 	<ul style="list-style-type: none"> • Tox (new) • 8-week toxicity study of mRNA-1273 in the rats (GLP)
DART	Δ	<ul style="list-style-type: none"> • mRNA-1273 in rats (GLP) • before mating x 2, during GD x 2 • Female fertility, EFD, PPND 	
Other study	Δ	N/A	

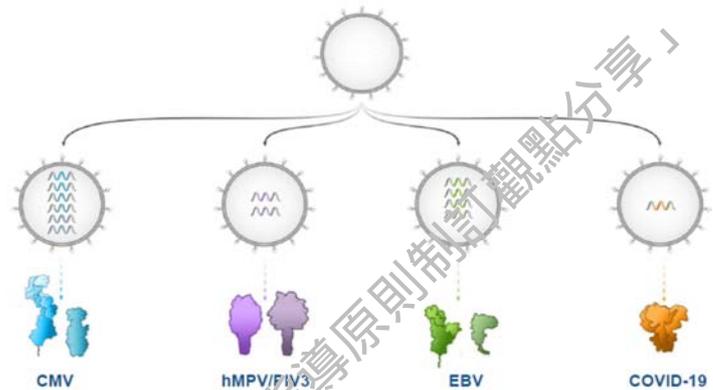
Developmental strategy

Prophylactic vaccines modality is an example of how we accelerate development of core modalities

The success from our COVID-19 Vaccine allows **us to move faster** to develop other mRNA vaccines

Next steps in our prophylactic vaccines modality

- **COVID-19:** Ongoing booster/variant studies
- **Flu & RSV:** Phase 2/3 preparation ongoing
- **CMV:** Plan to start a Phase 3 in 2021
- **Zika:** Phase 2 vaccine ongoing
- **hMPV/PIV3:** Phase 1 ongoing
- **New combos:** COVID-19/Flu and RSV/HMPV preclinical development ongoing
- **EBV, HIV and Nipah:** In preclinical development
- **More vaccines** in development



Slide 59

© 2021 Moderna, Inc.

moderna
GVIRF (2021)

27

Nonclinical studies for an mRNA vaccine development

**FIH-ENABLING STUDIES RECOMMENDED
FOR PROPHYLACTIC mRNA VACCINES FOR
INFECTIOUS DISEASE**

28

FIH-enabling studies for prophylactic mRNA vaccines for infectious disease

Studies	Non-clinical studies for FIH study of mRNA vaccines	
Primary PD	O	POC: immunogenicity, challenge/protection efficacy: incl. neutralizing Ab titer <ul style="list-style-type: none"> Risk assessment for VAED (optional; e.g., for SARS-CoV-2) <ul style="list-style-type: none"> Th1/Th2 Challenge: Lung pathology – Th1: 1 species; Th2: 2 species Adjuvant, new additive: Pharm
Safety Pharm	Δ	e.g., O, if adverse findings on vital organ systems were found in nonclinical and/or human data <ul style="list-style-type: none"> O: Novel adjuvant
Biodistribution	O	Vaccine <ul style="list-style-type: none"> Novel adjuvants, alternative routes, new formulations
Repeated dose toxicity	O	<ul style="list-style-type: none"> Clinical formulation; dose: MRHD (absolute), > HED (mg/kg, justified); No. of doses: ≥ human doses (N + 1); time interval (not daily dose); same route (device, if feasible) for human Novel adjuvant, new excipient
Genotoxicity	Δ	in vitro <ul style="list-style-type: none"> Novel adjuvant, new excipient
Local tolerance	O	Pre-defined scoring system, e.g., Draize test
Other study	Δ	Case-by-case (e.g., immunological aspects of toxicity)

Center For Drug Evaluation

備註：O: 表示須檢附該項目之資料 Δ: 表示視個案而定 x: 表示不須檢附該項目之資料

29

結語

- “NEVER FOLLOW A REGULATORY GUIDELINE IF THERE’S A GOOD SCIENTIFIC RATIONALE NOT TO!!!” (EMA SME 2010)
- 科技日新月異，法規亦應與時俱進
- Interacting with CDE! 歡迎洽詢CDE諮詢輔導中心
 - https://www.cde.org.tw/consultation_services/

敬請指教

THANKS FOR YOUR ATTENTION

「預防傳染性疾病之mRNA疫苗的
品質、安全與療效評估：法規考量」
制訂觀點分享

— 臨床觀點分享

2023.07.14 「創新生物藥開發與學術最佳實踐指導原則制訂觀點分享」

預防傳染性疾病之mRNA疫苗的品質、 安全與療效評估：法規考量(草案) -臨床部分-

許巧縈醫師/臨床小組長
2023/07/14

Disclaimer

- 本次演講內容僅代表查驗中心之觀點，凡涉及政策方向及法規解釋與適用，應依衛生主管機關之指示為準。
- **This presentation was not officially cleared, and the views offered here do not necessarily represent the official positions at MOHW, including TFDA.**

參考資料

- WHO " Evaluation of the quality, safety and efficacy of messenger RNA vaccines for the prevention of infectious diseases: regulatory considerations" (2021)
- 疫苗產品之臨床研發策略指導原則(2022)
 - EMA: Draft guideline on clinical evaluation of vaccines; April 2018
 - WHO: Guideline on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations (Annex 9 of WHO technical report series, No. 1004); 2017
 - WHO: Guideline on clinical evaluation of vaccines: regulatory expectations (Annex 1 of WHO technical report series, No. 924); 2004

國內預防性疫苗產品研發/審查指引

法規依據

藥事法

技術性審查

新疫苗產品之臨床研發
策略指導原則

藥品查驗登記審查準則
疫苗類藥品之查驗登記
(民國 91 年 01 月 31 日)

預防傳染性疾病之 mRNA 疫苗
的法規考量

新型流感疫苗查驗登記指引

特定藥品專案核准
製造及輸入辦法
(民國 111 年 07 月 27 日)

腸病毒疫苗臨床研發策略指導原則

新冠疫苗專案製造或輸入
技術性資料審查基準

關於臨床試驗執行許可或產品上市許可的核准，其臨床評估的預期要求主要取決於mRNA疫苗開發的**目標疾病**，以及疫苗的作用模式(或作用機制)。

New Concept of Vaccine Trials

WHO: Annex 1, TRS 924, 2004 EMA 2005

- Comprehensive guidance of preclinical evaluation, clinical evaluation, and post-licensure studies and surveillance
- Clinical evaluation includes **Phase I, II and III**, bridging studies

WHO: Annex 9, TRS1004, 2017 EMA 2018 draft

- Re-classify the clinical trials: **immunogenicity trial** and **efficacy/ effectiveness trial**
- Immunogenicity trials are conducted at **all stages** of pre-licensure vaccine development

評估新候選疫苗療效試驗的必要性和可行性

已確立ICP

通常不需執行疫苗療效試驗

- 沒有確立ICP
- 現有的上市疫苗缺乏針對特定傳染病的療效證據
- 科學證據無法支持用免疫反應橋接新的候選疫苗與上市疫苗的療效
- 擴充新目標族群時，預期療效不相似。
- 無法使用免疫原性資料決定可提供保護力之劑量、配方和接種時程

通常**必須**執行疫苗療效試驗

疫苗療效試驗不可行

樞紐性疫苗療效試驗

- 發生率低時可能接受單一樞紐試驗
- 具多種亞型時，可於特定區域執行
- 不同族群療效無法外推時，可納入具不同族群代表性之樣本

以下一項或多項資訊

- 與已證實有療效的類似疫苗比較非ICP的免疫反應
- 很少採用的方式：人體攻毒試驗、藉由輸注特定免疫球蛋白的被動保護試驗、非臨床動物試驗療效(例如動物攻毒試驗)

疫苗產品之臨床研發策略指導原則(2022)

比較性免疫原性試驗(Comparative immunogenicity trials)

- 基礎劑及追加劑疫苗之配方及用法用量
- 其他試驗群體，不同用法用量投予相比較，或比較不同疫苗
- 評估與其他疫苗同時接種、懷孕婦女的接種
- 評估產品批次一致性、製程重大改變
- 以免疫原性數據推論療效-已建立ICP且可進行橋接試驗

疫苗療效(Vaccine efficacy) 試驗

- 試驗設計: 前瞻性隨機雙盲試驗、二次侵襲率、隨機階梯楔形試驗
- 對照組: 安慰劑、其他已上市疫苗
- 病例定義(Definition)與 病例確認(Ascertainment)
- 療效追蹤期間(Duration of follow-up for efficacy)
- 療效分析(Analyses of efficacy): 主要指標與分析

安全性

- 不良事件之紀錄與通報: 設定紀錄 (Solicited) 症狀與徵候、非設定紀錄不良事件
- 通報嚴重不良事件 (SAEs) 以及任何事先定義之特殊不良事件 (AESIs): 收集至少**6個月**。
- 新佐劑則建議於最後一劑施打後持續追蹤至少**12個月**。
- 不良事件之分類: 依因果關係、嚴重度、頻率分類
- 上市前安全數據: **3000名**受試者，有95%的機率觀察到罕見不良反應 (1/1000)

安全性和免疫學-mRNA疫苗

- 不良免疫效應(Adverse immune effect): 淋巴球數量暫時減少
- 免疫反應的類型和範疇:
 - 偏向特定類型的免疫反應，取決於對疾病的自然反應和疫苗作用模式的認知
 - 對疫苗成分(如RNA或脂質)
 - 表位擬態(epitope mimicry)現象: 對於所表現抗原
- 最大耐受劑量(MTD):
 - mRNA總量(多價或混合疫苗，sa-mRNA*疫苗)
 - LNPs的總量
 - 可參考相同平台先前劑量
- 追加劑、加入或變更病原株: 參考其他疫苗臨床評估指引

安全性和免疫學-mRNA疫苗

- 需特別注意的安全性 (來自covid-19 mRNA疫苗經驗)
 - 免疫相關不良事件: 如過敏性休克或類過敏反應
 - 心肌炎和心包炎案例
- 藥物安全監視計畫:
 - 鼓勵採主動監測(active surveillance)系統方式進行
 - 持續監控並記錄所有罕見不良事件
 - 主管機關應依不同製造商的疫苗分析相關數據
 - 應考慮執行施打後的疫苗效益(vaccine effectiveness)試驗: 疫苗製造商和公共衛生機關
 - 以國際標準(IU)來調校內部標準或其他參考數據，並應以IU呈現結果報告

療效評估-mRNA疫苗

- 取決於**特定疾病**及臨床適應症: 特定疾病的指引及建議
- **安慰劑對照**: 試驗設計須兼顧科學價值以及倫理考量，且必須就擬取得上市許可國家的現階段利益風險比來作出決策。
- 出現免疫逃脫(**immune-escape**)和其他變種導致緊急公共衛生情事下
 - **免疫橋接**來推論變種mRNA候選疫苗的療效，或許可行。在原候選疫苗(或後續上市疫苗) **已有臨床療效結果**情況下，**同製造商以相同平台技術**製造針對變種株的mRNA候選疫苗，
 - 不同情境：**(a)** 變種候選疫苗將**取代**原候選疫苗；或**(b)** 變種和原候選疫苗將**合併使用**(成為雙價或多價疫苗)，或是同時或依序施打。
 - 免疫橋接試驗的考量: 疾病、病原體和所誘發免疫反應等，按**個案決定**試驗設計和數據的要求。

THANK YOU

創新生物藥開發與先進技術製造 法規指導原則制訂觀點分享

第 2 場

指導單位 |



衛生福利部
Ministry of Health and Welfare

主辦單位 |



財團法人醫藥品查驗中心
Center For Drug Evaluation

2023.07.14

